

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/575

(45) 공고일자 2004년06월04일
(11) 등록번호 10-0424503
(24) 등록일자 2004년03월15일

(21) 출원번호	10-1996-0054598	(65) 공개번호	10-1997-0025615
(22) 출원일자	1996년11월15일	(43) 공개일자	1997년06월24일

(30) 우선권주장	95-323710	1995년11월16일	일본(JP)
-------------------	-----------	-------------	--------

(73) 특허권자
 낫뽕 케미칼 리서치 가부시키가이샤
 일본 효고깨 애시야시 가스가쵸 3방 19고

(72) 발명자
 이시까와 히로미찌
 일본 효오고깨 고베시 히가시나다꾸 우오사끼기따마찌 4쵸메 14-10 그란드 헤이츠 우오
 사끼 966

와파나베 도모꼬
 일본 효오고깨 고베시 니시꾸 이마데라 4-1 팔마이손이마데라 109

니시무로 사또시
 일본 효오고깨 고베시 히가시나다꾸 스미요시혼마찌 3쵸메 10-26-10

히로따 미쓰루
 일본 나가노깨 가미이나군 미나미미노와무라 8304 신슈 다이가꾸 슈꾸샤 102

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 김희진

(54) 암전이 억제제

요약

본 발명은 유효 성분으로 우르솔릭산 (ursolic acid) 또는 그의 염으로 이루어지며, 환자에게 경구적으로 또는 주사를 통하여 투여되어 수술 후 통원 치료를 가능하게 하는 낫은 독성을 갖는 신규한 암 전이 억제제를 제공한다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 감소된 부작용을 나타내는 암 전이 억제제에 관한 것이다.

종양의 외과적 치료에서 직면한 가장 큰 어려움 중의 하나는 수술 후의 재발이다. 많은 경우에 있어서, 암 전이는 그러한 재발의 일차적인 원인이다. 암 전이는 일련의 복잡한 반응으로, 1 차 병소로 부터의 종양 세포의 분리, 주위 조직으로의 침투, 및 신체의 떨어진 부위에서의 증식으로 2 차의 암 전이된 병소를 형성하는 것으로 이루어진다.

종양 세포는 1 차 병소로부터 분리된 이후에 조차도, 인접하여 존재하는 각종의 콜라겐, 피브로넥틴 및 라미닌과 같은 당단백질, 프로테오글리칸 등으로 이루어지는 세포외 매트릭스에 의하여 더 확산되는 것이 방해된다. 한편, 종양 세포는 그들 자신 또는 간질 세포에 의하여 분비되는 다양한 프로테아제 및 글리코시다제를 완전히 이용하여 세포외 매트릭스 구조를 절단 및 분해하고, 이동한다.

이러한 방식으로 1 차 병소로부터 분리되는 종양 세포는 맥관을 침입하여, 떨어진 기관으로 이동하고, 혈관 내피 세포의 기저막에 침투하고, 최종적으로 증식을 위하여 떨어진 조직에 정착한다.

결과적으로, 암 전이의 억제는 종양 치료의 하나로서 매우 중요하다. 이러한 목적으로, 지금까지 혈소판 응집 억제제, 매트릭스 메탈로프로테나제억제제 및 부착 인자 억제제와 같은 각종의 암 전이 억제제가 개발되어 왔다. 그럼에도 불구하고, 암 전이를 억제하는 어떠한 효과적인 수단을 제공하는 것으로 입증되지 않았다.

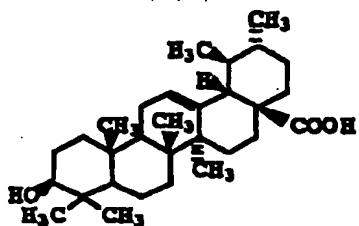
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 종래의 공지의 화학 치료 약품을 사용하는 경우에는 있지 않은, 유효 성분으로 어떠한 부작용도 없으며, 증가된 안전성 및 높은 효율의 암 전이 억제 활성을 나타내는 화합물을 함유하는 암 전이 억제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

개선된 안전성의 확보의 관점에서 본 발명자들은 식용 가능한 식물에 함유된 자연적으로 발생하는 화합물에 의하여 분명해지는 생리적 활성에 주의하여, 경구 투여후에도 암 전이에 대하여 억제 활성을 유발하는 화합물을 찾기 위하여 방대한 연구 및 조사를 수행하였다. 그 결과로, 사과, 감 및 배와 같은 다양한 종류의 식물에 폭넓게 분포하며, 경구 및 정맥내 투여에 의하여 암 전이를 억제할 수 있는 하기 화학식 1로 표시되는 우르 솔릭산 (ursolic acid)을 발견하였고, 이러한 발견후에 축적된 연구를 더하여 본 발명의 완성에 이르렀다.

화학식 1



본 발명은 유효 성분으로 우르솔릭산 및 그의 염을 함유하는 암 전이 억제제에 관한 것이다.

우르솔릭산은 유리산, 또는 나트륨 또는 칼륨 염과 같은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

우르솔릭산 또는 그의 염은 성인 환자에게 10 mg - 3,000 mg, 바람직하게는 약 500 mg의 범위의 일일투여량으로, 경구적으로 또는 소방된다면 비경구적으로 예를들면 주사제와 같은 수단으로 투여될 수 있다.

우르솔릭산 또는 그의 염은 직접, 또는 적당한 투여 형태로 가공되어 환자에게 투여될 수 있다. 그러한 투여 형태의 구체적인 예는 일반적인 분말, 과립, 정제, 캡슐 및 액체 (시럽 포함) 와 같은 내복용 약학적 제제를 포함하며, 이러한 약학적 제제는 종래 사용되는 첨가제를 우르솔릭산에 혼입하는 종래의 절차에 따라 제조될 수 있다. 내복용 약학적 제제의 경우에, 그러한 사용가능한 첨가제는 부형제 (예, 전분 및 탁토스), 결합제 (예, 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈), 붕괴제 (예, 카르복시메틸셀룰로오스), 윤활제 (예, 스테아르산마그네슘), 도포제 (예, 히드록시에틸셀룰로오스), 풍미제, 착색제, 보존제 및 유화제와 같은 종래 공지된 요소 또는 성분이다.

우르솔릭산은 상기 설명한 화학식 1로 표시되는 트리테르펜 종류에 속하며, 극히 감소된 독성을 가지며, 시험관 내에서 배양 세포의 증식에 어떠한 불리한 영향도 미치지 않으며, 의약품 또는 식품 용도의 유화제로 폭넓게 사용될 수 있는 사실로 확인되듯이 환자에게 안전하게 투여될 수 있다.

본 발명에 따른 우르솔릭산은 만족스러운 암 전이 억제 활성을 나타내며, 이는 하기에 설명한 실험 예로부터 입증되며, 악성 흑색종, 자궁근종, 식도암, 피부암, 위암, 폐암, 소장 및 대장암, 혀장암, 유방암 및 방광암과 같은 다양한 암뿐만 아니라, 용모종양, 뇌종양, 임파절종양 및 백혈병과 같은 악성 종양에 대한 암 전이 억제제로 산용될 수 있다.

본 발명은 환자에게 경구적으로, 또는 주사제로 투여될 수 있는 낮은 독성을 갖는 암 전이 억제제로, 부작용이 감소된 새로운 유형의 의약을 제공하여, 종양의 의약적 치료 및 약학산업에 크게 기여하는 것이다.

본 발명을 더욱 자세하게 설명하기 위하여, 실시예를 하기에 기재한다.

실험예 1

배양 세포의 증식에 대한 우르솔릭산의 효과

(a) 실험 방법

현탁액에서의 인간 정상 혈액 세포 및 B16 F10 악성 흑색종 (5×10^4 개의 세포)를 2 일 동안 배양한 후에, 0.1 μ M 및 1 μ M의 우르솔릭산의 존재 및 부재하에서 각각 24 시간 동안 배양하였다. 세포를 모은 뒤, 그 수를 세어 세포 증식에 대한 우르솔릭산의 효과를 측정하였다.

(b) 실험 결과

표 1에 나타낸 실험 결과는, 1 μ M 및 0.1 μ M의 농도에서 우르솔릭산이 흑색종 세포의 증식에 어떠한 영향도 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

[표 1]

배양 세포에 대한 우르솔릭산의 효과

우르솔릭산의 농도 (M)	증식율 (%)	
	인간 혈액 세포	악성 흑색종 세포
0.1 μ M	101.3	98.4
1 μ M	99.5	117.7

주 : 증식율 (%)은 우르솔릭산을 처리하지 않은 증식 세포의 수에 대한 우르솔릭산을 처리한 증식 세포 수의 비율로 나타낸다.

실시예 1

암 전이 억제를 위한 약학적 제제는 하기 제형에 따라 제조한다.

내복용 제형

우르솔릭산 300 mg

나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 50 mg

정제수 총 10 ml 이 되게 하는 양

주사용 용액

우르솔릭산 250 mg

참깨씨 오일 총 5 ml 이 되게 하는 양

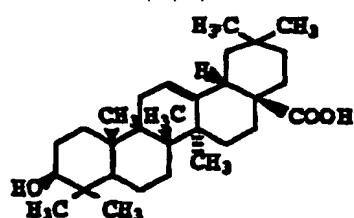
실시예 2

생쥐에서의 악성 흑색종의 암 전이 억제에 대한 실험

(a) 실험 방법

B16 F10 악성 흑색종 세포의 현탁액을 정맥내로 10 마리로 이루어지는 생쥐군에 주입하였다. 흑색종 세포의 주입 후에, 7 내지 13 일 동안 우르솔릭산을 함유하는 경구 제제를 1일 1회 경구적으로 생쥐에게 투여하고, 주사제 용액을 1일 1회 복강내로 동물에게 투여하고, 14일 째에 폐를 꺼내어, 각 군에서 폐에 정착 전이된 병소의 수를 조사한다. 우르솔릭산과 상이한 위치인 29 위치의 메틸기를 갖는 하기 화학식 2로 표시되며, 동일한 5 환 트리테르펜에 속하는 올레아놀릭산으로 동일한 실험을 수행하였다.

화학식 2



(b) 실험 결과

상기 실험 결과는 표 2에 나타내었는데, 그에 의하면, 복강내 및 경구 투여 후에, 우르솔릭산을 처리하지 않은 대조군에 비하여 폐에서의 흑색종 세포의 전이를 현저하게 감소시킴이 나타났다.

한편, 올레아놀릭산은 300 mg/kg의 투여량에서 조차, 암 전이의 유의한 억제를 나타내지 않는다.

[표 2]
우르솔릭산에 의한 암 전이 억제 결과

약품 물질	투여량 (mg/kg)	투여 경로	암 전이 억제율 (%)
대조군	-	-	0
우르솔릭산	100	복강내	66.2 **
우르솔릭산	100	경구적으로	58.7 *
올레아놀산	300	경구적으로	14.5

주 : 유의성 검정

* - 대조군에 대하여 $P < 0.10$

** - 대조군에 대하여 $p < 0.05$.

발명의 효과

본 발명은 종래의 공지의 화학 치료법의 경우에는 있지 않은 유효 성분으로 어떠한 부작용도 없으며, 증가된 안전성 및 높은 효율의 암 전이 억제 활성을 갖는 화합물을 함유하는 암 전이 억제제를 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효 성분으로 우르솔릭산 또는 그의 염을 포함하는 암 전이 억제제.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 경구 투여 또는 주사용을 목적으로 하는 암 전이 억제제.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 성인 환자에 있어서의 1일 투여량이 10 mg - 3,000 mg의 범위인 암 전이 억제제.